Aus dem Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R. Bauer

Gastroduodenale Ulcera nach Kortikosteroidtherapie unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gisela Schneider
aus Langenau/Ulm

1964

7815

Aus dem Strahleninstitut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. R. Bauer

Gastroduodenale Ulcera nach Kortikosteroidtherapie unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gisela Schneider
aus Langenau/Ulm

1964

Dekan: Professor Dr.med. H. HARMS
1. Berichterstatter: Professor Dr.med. H. HARTWEG
2. Berichterstatter: Professor Dr.med. R. BAUER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Stand der Forschung	4
	A. Allgemeines über Kortikoidtherapie	4
	B. Klinische Erfahrungen mit Kortikoidderivaten	4
	C. Peptisches Ulcus als Komplikation der Steroidtherapie	8
	D. Pathogenetisch wirksame Faktoren bei der Ulcusentstehung nach Steroidtherapie	9
	E. Röntgenologische Lokalisation von Magenulcera	13
III.	Auswertung der Krankengeschichten	15
	A. Die Kortikoidmedikation an der Medizinischen Universitätsklinik in Tübingen	15
	B. Patienten mit gastro-intestinalen Nebenwirkungen unter Kortikosteroidtherapie	18
IV.	Zusammenfassung und Diskussion	40
	Literaturverzeichnis	42
V.	Typische Röntgenbilder	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0059

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Obwohl den Forschern REICHSTEIN, KENDALL, PFIFFNER und WINTERSTEIN 1935 die Reindarstellung der Nebennierenrinden-Hormone gelungen war, spielte diese Entdeckung jahrzehntelang klinisch keine wesentliche Rolle. Erst als 1949 HENCH und Mitarbeiter die günstige Wirkung von Cortison bei chronischer Arthritis feststellten, wurden die Hormone der Nebennierenrinde therapeutisch bedeutungsvoll. Sie brachten einen grundsätzlichen Wandel in Prognose und Verlauf vor allem des chronischen Gelenkrheumatismus; schon durch einmalige Cortisongabe ließ sich bei jahrelang gelähmten Patienten eine rasch eintretende und bei wiederholter Verabreichung andauernde Besserung erzielen. Nach kurzer Zeit aber schon beobachtete man in den USA die ersten Nebenwirkungen, die eine größere Zurückhaltung in bezug auf Indikation und Dosierung bei der Anwendung von Cortison uns seinen Derivaten bewirkten.

Nach nun fast dreißigjähriger Forschung und klinischer Erprobung kennt man bis heute zwar eine große Zahl von Einzelwirkungen der Kortikosteroide; es ist jedoch noch nicht gelungen, den genauen Wirkungsmechanismus zu finden, der diese Einzelwirkungen zu erklären vermag.

KNUD O. MOELLER (21) führt in seinem Lehrbuch der Pharmakologie folgende Kortikoidwirkungen an:

1) Der Organismus wird jeder zusätzlichen Belastung gegenüber, sei sie körperlicher oder seelischer Art, widerstandsfähiger (Stresswirkung nach SELYE, 1946).

2) Die Glucokortikoide haben auf den Elektrolythaushalt keinen wesentlichen Einfluß.

3) Die Gluconeogenese wird gesteigert.

4) Man beobachtet eine Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und eine Lymphopenie mit ausgeprägter Eosinopenie.

5) Bei wesentlich höheren Dosen, als physiologischerweise gebildet werden, findet man folgende Wirkung auf das Mesenchym: das Bindegewebe reagiert auf Reize jeder Art schwächer als normalerweise. Die Wundheilung ist verzögert. Die Bildung von Fibroblasten, Grundsubstanz und Granulationsgewebe wird verhindert. Auch die Phagozytose als normale Reaktion auf Gewebsläsionen wird gehemmt.

6) Allergisch-hyperergische Reaktionen werden unterdrückt.

Für die Fragestellung dieser Arbeit sind die beiden Wirkungen, die F. HAUSCHILD (12) noch zusätzlich angibt, von besonderer Wichtigkeit:

1) Die Mucosa des Magens wird unter Cortison verdünnt.

2) Die Sekretion von Salzsäure, Pepsin und Gallensaft wird gefördert.

Aus der Wirkungsweise ergeben sich folgende Indikationen der klinischen Anwendung:

1) Erkrankungen des allergisch-hyperergischen Formenkreises, z.B. Asthma bronchiale.

2) In der Dermatologie Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Kollagenosen u.s.w..

3) Gelenkerkrankungen, z.B. akute und chronische Polyarthritis oder Arthrosis deformans.

4) In der Ophthalmologie Conjunctivitis, Keratitiden, Ulcera corneae u.s.w..

5) In der Chirurgie zur Hemmung der Granulationsbildung in Operationshöhlen.

6) Blutkrankheiten, z.B. Leukosen, Agranulocytose.

7) Bösartige Erkrankungen des RES, z.B. M. Hodgkin.

8) Vergiftungen, Verbrennungen und andere Schockzustände (Waterhouse-Fridrichsen-Syndrom).

9) NNR-Insuffizienz, HVL-Insuffizienz.

Die große Zahl der therapeutischen Indikationen, von denen die oben genannten nur die wichtigsten sind, die auch noch laufend vermehrt wird, wie auch die inzwischen zahlreich aufgetretenen Nebenwirkungen zeigen, daß die Kortikoidtherapie zu den verantwortungsvollsten Aufgaben des Klinikers gehört. Ein pharmakotherapeutischer Effekt exogen zugeführter Hormone kann jedoch nur erzielt werden, wenn die endogene Hormonproduktion überschritten wird, so daß es also zwangsläufig zu Nebenerscheinungen kommen muß.

K.O.MOELLER (21) gibt z.B. folgende Nebenwirkungen an, die sich sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Hormongabe ausbilden können:

1) Das Reaktionsvermögen der mesenchymalen Gewebe auf Gifte, Infektionen, Traumata u.s.w. wird gehemmt, so daß sich plötzlich während einer Cortisontherapie ohne warnende Vorsymptome die gefährlichsten Krankheiten entwickeln können.

2) Durch die hemmende Wirkung auf das Bindegewebe kann es zur Aktivierung eines Ulcus ventriculi kommen, das stumm oder abgeheilt war. Auslösung einer Hyperacidität und Hypersekretion ist möglich.

3) Ruhende Infektionen können aktiviert, lokale Infektionen können generalisiert werden.

4) Das Koagulationsvermögen des Blutes kann erhöht werden, so daß es dadurch zu Thromboembolien kommen kann.

5) Eine Euphorie kann ausgelöst werden.

6) Es kommt regelmäßig zu Na^+-Retention, Hypokaliämie und im Zusammenhang damit zu Oedemen.

7) Die ACTH-Produktion der Hypophyse und die Funktion der NNR werden gebremst.
8) Es wird ein Cushing-Syndrom ausgelöst.
9) Häufig kommt es zur Osteoporose.

Klinisch gesehen spielt das Ulcus ventriculi et duodeni als Komplikation der Steroidtherapie zur Zeit neben der Osteoporose die größte Rolle, da es sich sowohl in seiner klinischen Symptomatologie als auch in seiner Lokalisation und Ausdehnung von dem gewöhnlichen Magengeschwür zu unterscheiden scheint, so daß es häufig zu spät bemerkt wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, an Hand des Krankengutes aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen aus den Jahren 1957 bis 1963 diesen Besonderheiten nachzugehen.

II. STAND DER FORSCHUNG

A. ALLGEMEINES ÜBER KORTIKOIDTHERAPIE

Unter verschiedenen Arbeiten deutscher und vor allem amerikanischer Autoren über die Kortikosteroidmedikation gibt KRAUTWALD (18) 1960 die beste zusammenfassende Darstellung aller dabei wichtigen Faktoren. Zunächst stellt er fest, daß die von ihm in einem Zeitraum von zwei Jahren beobachteten, mit Kortikoiden behandelten Patienten nur 6,7 % des gesamten Krankengutes ausmachen. Davon wurde der größte Anteil - meist wegen Blutkrankheiten und Polyarthritis - symptomatisch und nur 1,3 % kausal mit NNR-Hormonen behandelt. Da KRAUTWALD durch z.T. schwere Nebenwirkungen der Therapie auf die oft leichtsinnige Dosierung der Kortikoide aufmerksam geworden war, ging er dem Gesamtverbrauch im Verlauf der letzten Jahre nach und stellte dabei eine Steigerung fest. An Zwischenfällen und nennenswerten Nebenwirkungen der Kortikoidtherapie beobachtete er folgendes:
Ein Fall von Ulcus duodeni-Perforation,
Drei Fälle von reversiblen Magen-Darm-Symptomen,
Fünf Fälle von Steroid-Diabetes,
Vier Fälle von Morbus Cushing,
Ein Fall von reaktiver Psychose.
Es traten damit bei 6 % der behandelten Patienten Nebenwirkungen der Kortikoidtherapie auf, und zwar alle nach durchschnittlichen Tagesdosen von umgerechnet 30 mg Prednison (Isodosen, s. später). Ganz allgemein steigt das Risiko bei Prednison ab 20 mg/die und bei Cortison ab 50 mg/die rapide an. Die Beziehung zwischen Therapiedauer und Auftreten der Nebenwirkungen konnte bisher nicht sicher geklärt werden. Generell gilt, daß das Risiko umso größer wird, je länger Steroide gegeben werden. Andererseits liegen auch Fälle über Ulcus-Komplikationen vor, die bereits nach fünf Tagen auftraten.

B. KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT KORTIKOIDDERIVATEN

a) Wirkung

Die einzelnen Glukokortikoide unterscheiden sich in ihrem Wirkungsmechanismus nur geringfügig, dagegen stark in ihrer Wirkungsintensität. Cortison hat fast ausschließlich Glukocortikoidwirkung, während Hydrocortison (=Cortisol) als wichtigstes körpereigenes Glukokortikoid auch Mineralokortikoidwirkungen

entfaltet, die therapeutisch aber in der Regel unerwünscht sind. Die in jahrelanger, auch heute noch nicht abgeschlossener Forschung entwickelten synthetischen Steroidabkömmlinge Prednison, Prednisolon, Triamcinolon und Dexamethason zeigen dagegen fast reine Glukokortikoidwirkung, weswegen sie in der Therapie auch bevorzugt angewendet werden.

In einem 1959 erschienenen Referat behandelt H.E.BOCK (34) "Die Steroidtherapie rheumatischer Erkrankungen". Er weist zunächst darauf hin, daß trotz aller Erfolge in der Therapie das Wesen der rheumatischen Erkrankungen bzw. der Kollagenosen bis heute ungeklärt ist. Trotzdem ist es berechtigt, über die Therapie dieser ätiologisch unklaren Krankheit zu sprechen, da gerade die Steroidhormone zu den besten, aber gleichzeitig auch gefährlichsten Therapeutika zählen. BOCK nennt unter den Nebenwirkungen als schwerste die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, die größte Rolle spielt aber die "generalisierte Mesenchymreaktion".

Zu den einzelnen Präparaten schreibt BOCK in einem vorwiegend für den praktischen Arzt bestimmten Abschnitt seines Referats: "Manche Unterschiede, die bei der Einführung eines Spitzenpräparates einen grundsätzlichen Wandel, eine "Wachablösung" erhoffen lassen, werden bald relativiert. So gibt es z.B. auch unter Triamcinolonbehandlung Ulcusbildung, -blutung und -perforation... dem Methylprednisolon wird eine größere therapeutische Breite nachgesagt...".

SCHEIFFARTH (27) gibt an, daß Dexamethason einen großen katabolen Effekt hat; der Ca^+- und Eiweiß-Stoffwechsel wird stark beeinflußt. Als weitere Nachteile werden wegen der erheblichen NNR-Hemmung Schwächung der natürlichen Abwehrkräfte des Organismus bzw. Aktivierung ruhender infektiöser Prozesse angegeben. Da Dexamethason aber gegenüber den anderen Steroidabkömmlingen eine Anzahl von Vorteilen besitzt - kleinere Dosierungsmöglichkeit, Wirtschaftlichkeit, keine Nebenwirkungen auf Blutdruck und Kreislauf, keine Na^+-Retention sowie geringe Effekte auf den Magen-Darm-Trakt und geringe diabetogene Wirkungen - findet es therapeutisch große Anwendung. Der Verfasser fordert allerdings, daß das Präparat der Klinik vorbehalten bleibt und daß insbesondere bei Langzeitbehandlung Antibiotika und Antacida zusätzlich verordnet werden. Ebenso muß zum Abschluß der Behandlung wegen der starken NNR-Hemmung ACTH für mindestens zwei Tage als Depot verabreicht werden.

b) Dosierung

L. HEILMEYER (13) gibt als Isodosen, d.h. sich in der Wirkungsintensität entsprechende Dosen folgende Zahlen an:

	Cortison	17,5 mg
≙	Cortisol	14,0 mg
≙	Prednis(ol)on	3,5 mg
≙	Triamcinolon	2,5 mg
≙	Dexamethason	0,5 mg

STÖTTER (32) führt in einer kürzlich erschienenen Arbeit eine Tabelle mit Sicherheitsdosen von SLOCUMB (30) an, die dieser in der Mayo-Klinik aufgestellt hat. STÖTTER hat die Tabelle für die neueren Abkömmlinge 6-Methylprednisolon, Triamcinolon und Dexamethason erweitert:

	Cortison mg	Hydro-cortison mg	Predni-s(ol)on mg	6-Methyl-predni-s(ol)on mg	Fluorcortisone	
					Triamci-nolon mg	Dexa-methason mg
Kind	10	7,5	2	1,6	1,6	0,4
Jugendlicher	10 - 15	7,5 - 10	2 - 3	1,6 - 2,4	1,6 - 2,4	0,4 - 0,6
Frau	30 - 37,5	25 - 30	5 - 6,5	4 - 5,2	4 - 5,2	1 - 1,3
Mann	37,5 - 50	30 - 40	6,5 - 9	5,2 - 7,2	5,2 - 7,2	1,3 - 1,8
Frau nach Menopause	20 - 30	15 - 25	3,5 - 5	2,8 - 4	2,8 - 4	0,7 - 1
Relation	25	20	5	4	4	1

Die Dosisrelationen stimmen im wesentlichen mit denen HEILMEYERS (s.o.) überein. Für 16-Methylenprednisolon gibt STÖTTER keine Sicherheitsdosis an, erwähnt aber in seiner Arbeit, daß diese noch weit niedriger liegt als die des Dexamethasons und daher bei deren strikter Einhaltung z.B. bei prim.chron. Polyarthritis oft kein therapeutischer Erfolg zu erzielen ist. Es ist um 20 bis 25 % weniger entzündungshemmend als Prednison.

SCHEIFFARTH (27), der sich speziell mit der Wirkung von Dexamethason und Triamcinolon beschäftigt, gibt an, daß die Dosisrelationen dieser Präparate, bezogen auf Prednison, in der Literatur zwischen 1 : 3 und 1 : 12 schwanken. Er selbst stellte eine unterschiedliche Wirkung je nach der Grundkrankheit fest; am wirksamsten erwies sich Dexamethason per os bei aktiven rheumatischen Prozessen. Die Relation betrug hierfür 1 : 7 bis 1 : 12. Bei Asthmatikern war der therapeutische Effekt am geringsten. Die mittleren Dosen von Dexamethason zu Prednisolon verhalten sich bei den vom Verfasser beobachteten Fällen wie 1 : 6,5. Die Relationen zu Triamcinolon und zu 6-Methylprednisolon liegen mit 1 : 6 etwas günstiger.

C. PEPTISCHES ULCUS ALS KOMPLIKATION DER STEROIDTHERAPIE

Über das Ulcus nach Steroidtherapie liegen zahlreiche Arbeiten vor, die hinsichtlich Pathogenese und klinischer Diagnose die größten Schwierigkeiten bereiten.

Nach H.M.SPIRO und S.S.MILLES (31) wird das Steroidulcus definiert als ein Ulcus im Magen oder Duodenum, das zum erstenmal während einer Steroidtherapie manifest wird. Bei der Entstehung spielt anscheinend die Grundkrankheit auch eine Rolle, z.B. stellte SPIRO fest, daß Patienten mit rheumatischer Arthritis unter Steroidtherapie leichter ein Ulcus bekommen als z.B. solche mit Colitis ulcerosa oder mit Hautkrankheiten. H.E.BOCK (34) gibt in seinem Referat eine Zusammenstellung aller Ulcusvorkommen unter Steroidtherapie bei Rheumatikern, bei denen sich eine Ulcusrate von 11,8 % findet. H.ARNOLDSSON (1) beobachtete peptische Ulcera als Komplikation nach langdauernder Steroidtherapie bei Asthma bronchiale. Auch J. DUCHAINE (5) gibt an, daß Cortison und seine Derivate die Entstehung gastroduodenaler Ulcera begünstigen. KRAUTWALD (18) will sogar einen Zusammenhang zwischen der Wahl des Präparates und der Ulcusentstehung sehen: Steroide, die auf den Carboanhydrasemetabolismus nur einen geringen Effekt haben und den Blutzukker nicht erhöhen, werden als gefährlicher in bezug auf die Ulcusbildung ange-

sehen als Steroide, die den Blutzucker heben und die Magensaftsekretion hemmen. SPIRO (31) beobachtete bei 13 % der Patienten, die über längere Zeit Steroide einnahmen, Gastrointestinalerscheinungen. So kann das Steroidulcus leichte Verdauungsstörungen hervorrufen, vor allem wenn es tief und groß ist und in das Pankreas penetriert; aber auch Teerstühle, massive Blutungen und plötzliche Perforationen können häufig die ersten Manifestationen sein. Auch A. W. DANISH und M. P. LANDMAN (4) haben ähnliche Beobachtungen gemacht und geben deshalb an Hand eines Falles zu bedenken, daß bei jeder Steroidbehandlung an die symptomlose Entstehung eines Magenulcus gedacht werden muß.

Die Ursache für die relative Symptomenarmut sieht SPIRO darin, daß durch die Steroide die Schmerzempfindungsschwelle gehoben wird und die Entzündungserscheinungen gedämpft werden. Schmerzen kommen zwar vor, aber sie sind nicht so stark wie bei Geschwüren anderer Genese. Die Symptomlosigkeit darf also nicht dazu führen, daß gar nicht mit einem Ulcus gerechnet wird.

Das Steroidulcus unterscheidet sich nach SPIRO vom gewöhnlichen Ulcus auch in histologischer Hinsicht: es ist weich, gummiartig, ohne große Infiltration. Mikroskopisch sind nur geringe Entzündungserscheinungen feststellbar und seine Abheilung wird gewöhnlich nicht durch Vernarbung und Stenoseerscheinungen wie bei anderen Antrum-Ulcera kompliziert. Als Heilungszeit sollte man allerdings mit 4 bis 8 Wochen rechnen, also mit einer wesentlich längeren Zeit, als ein gewöhnliches Ulcus beansprucht. Für die Ausheilung des Steroidulcus ist aber überraschenderwiese nach der Ansicht SPIROS eine Unterbrechung der Medikation nicht erforderlich. Auch FALLET (7) kommt zu dem Ergebnis, daß die Ulcera trotz Fortsetzung der Kortikoidtherapie komplikationslos abheilen.

D. PATHOGENETISCH WIRKSAME FAKTOREN BEI DER ULCUSENTSTEHUNG NACH STEROIDMEDIKATION

Betrachtet man zunächst einmal die Pathogenese eines gewöhnlichen Magengeschwürs, so stößt man hier bereits auf die verschiedensten Theorien, von denen die wichtigsten kurz genannt seien: die neurogene Theorie von BERGMANN und damit im Zusammenhang die Gefäßtheorie, die Entzündungstheorie von CURVEILHER und KONJETZNY, die die Gastritis als Primäres annehmen, und die Andauungs- oder Säuretheorie von GINSBERG und BÜCHNER. Unterstützend wirken nach Ansicht der meisten Autoren konstitutionelle Veranlagung, falsche Ernährung, Nervosität u. s. w..

Die früheste Arbeit über den Zusammenhang zwischen der künstlichen Zufuhr von NNR-Hormonen und peptischen Ulcera stammt aus dem Jahr 1951 von S.J.GRAY, A.J.BENSON, W.R.REIFENSTEIN und H.M.SPIRO: "Chronic stress and peptic ulcer" (10). Die wiederholte Anwendung von Kortikotropin bzw. NNR-Hormonen über längere Zeit wird einem chronischen Stress gleichgesetzt. Das Vorkommen gastrointestinaler Ulcera wird im Rahmen der Alarmreaktionen gesehen, die auf eine Anzahl Stessfaktoren hin, z.B. Infektionen, Anoxie oder Schock, ausgelöst werden. Die Erregungen, die nach Abklingen der Stress-Situation entstehen, werden über den Vagus an den Magen weitergegeben und dort wird eine Hypersekretion in Gang gesetzt. Gleichzeitig wird die NN-Rinde via Hypothalamus - Hypophyse zur Mehrarbeit veranlaßt. Durch die verstärkte Kortikoidbildung wird daraufhin die HCl-Produktion des Magens über 100 % erhöht; sowohl die freie als auch die gebundene Salzsäure nehmen zu. Pepsin steigt auf fast 200 % an; Uropepsin, ein proteolytisches Enzym, das aus Pepsinogen entsteht, auf 126 %. Ein Maximum der Wirkung wird nach 7 bis 14 Tagen pausenloser ACTH- bzw. Cortisonmedikationen erreicht.

GRAY und Mitarbeiter machen also zwei Faktoren für die Entstehung des Steroidulcus verantwortlich: zum einen den erhöhten Vagotonus, der eine Erhöhung der Magensaftproduktion verursacht, und zum anderen die direkte Wirkung der Kortikoide auf die Salzsäureproduktion. Ihrer Ansicht nach entsteht das Steroidulcus also auf dem Boden einer Hypersekretion.

Entgegen dieser Ansicht erörtert J.P.RABAZA (24) 1959 die Bedeutung der Steroidhormone bei der Ulcusgenese im Sinne des allergischen Adaptationssyndroms von Selye. Zur Klärung der allergischen Natur des gastralen Ulcus führt er bei 12 Geschwürskranken den Thorn-Test durch. Bis auf 2 Fälle ist dieser im akuten Stadium negativ, wird aber später beim Aufhören der Schmerzen und nach Abheilung des Ulcus positiv. Diese pathogenetische Erklärung ist aber nicht allgemein anerkannt.

E.E.WOLDMAN, D.FISHMAN und A.J.SEGAL (33) neigen wieder mehr der Ansicht Gray's zu. Sie stellten nach ACTH-Gaben und Glucokortikoiden erhöhte Pepsin- und HCl-Produktion fest und kommen zu dem Ergebnis, daß NNR-Überfunktion begünstigend auf die Entstehung chronischer Ulcera wirkt; bei NNR-Insuffizienz allerdings sollen eher akute Ulcera auftreten. Bei 1150 Sektionen fanden die Autoren jedenfalls eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausmaß einer NNR-Schädigung und dem Auftreten von Blutungen und akuten Ulcerationen im Magen-Darmtrakt. Dies wäre eine Bestätigung für die Beobachtungen von FINZI (9), 1913, der nach Entfernung der Nebenniere Erosionen und blutende Geschwüre des Verdauungskanals im Tierexperiment feststellte.

H.L.SEGAL(29) beobachtete 1960, daß sich zwar bei der experimentellen Erzeugung eines Steroidulcus - z.B. bei Ratten - keine exzessive Erhöhung der Säuresekretion findet, daß dies aber beim Menschen häufig der Fall ist. Durch die Säure wird anscheinend die schützende Schleimschicht über der Mucosa abgebaut und damit die Resistenz der Schleimhaut reduziert, so daß es leichter zur Ulcusentstehung kommt.

K.KOWALEWSKI(17) ging diesem Mechanismus der Änderung des Magenschleims im einzelnen nach. Im Gegensatz zu SEGAL stellte er dabei eine direkte Wirkung von Cortison auf die Mucopolysaccharidbildung fest, die durch Cortison deutlich gebremst wird. Es zeigt sich eine Parallele zwischen der Häufung des Cortisonulcus und der Verminderung der Mucopolysaccharidproduktion. Am Rande sei noch bemerkt, daß er in 17-Äthyl-Nortestosteron einen Antagonisten des Cortisons in dieser Beziehung gefunden zu haben glaubt.

Auch W.L.PALMER(23) vermutete als Faktoren der Ulcusentstehung zum einen die veränderte Magensaftproduktion, zum anderen die verminderte Resistenz der Magenschleimhaut. Er setzt wie die schon genannten Autoren die Erhöhung der HCl-Produktion in Korrelation zur Ulcusentstehung und hält diesen Faktor für ausschlaggebend. Durch Stress und Überanstrengung kann es zur vorübergehenden oder bleibenden Hypersekretion kommen; die Beziehung zur Ulcusgenese wird damit angedeutet. Es wird außerdem für möglich gehalten, daß die Steroide die Widerstandskraft der Mucosa herabsetzen.

H.M.SPIRO und S.S.MILLES(31) glauben, daß auch bei der Entstehung des gewöhnlichen Ulcus die NNR eingeschaltet ist, und zwar als Glied zwischen der meist vorhandenen Übererregbarkeit des Nervensystems und der veränderten Magensaftsekretion. Aus dem so plötzlichen Auftreten schwerer Ulcussymptome in fortgeschrittenem Stadium schließen sie aber doch, daß beim Steroidulcus ein völlig anderer Mechanismus in Gang gesetzt wird als beim gewöhnlichen Magengeschwür. Es werden weitgehend Parallelen zwischen Steroidulcus und Stressulcus gezogen. SPIRO und MILLES bestreiten allerdings das Vorliegen einer Hypersekretion, da sie es für falsch halten, vom Uropepsinblutspiegel auf die Magensekretion zu schließen, wie es andere amerikanische Autoren vor ihnen getan haben. Durch direkte Magensaftgewinnung stellten sie fest, daß unter längerer ACTH-Gabe die Pepsinproduktion um mehr als 100 % erhöht wird. Kurzdauernde Gaben von Steroiden erhöhen die Magensaftsekretion jedoch nicht; sie bewirken lediglich eine Senkung der Schleimhautresistenz. Die Erhöhung der Sekretion kann später nach längerer Verabreichung hinzukommen.

Grundsätzlich gelangt also auch SPIRO zu der Auffassung, daß die Steroid-

ulcera durch Hypersekretion entstehen, er betont jedoch ebenfalls wie W.L.PALMER und H.L.SEGAL den Faktor der verminderten Resistenz der Magenschleimhaut. Im Zusammenhang mit der direkten Magensaftuntersuchung nach Kortikoidverabreichung seien noch die Experimente von W.K.A. SCHAPER (26) erwähnt. Er kommt darin zu folgenden Ergebnissen:

1. Die basale HCl-Sekretion von Patienten, die mit mittleren bis hohen Dosen von Prednison bzw. Dexamethason behandelt worden waren, zeigte keine Veränderung im Vergleich mit Kontrollwerten vor der Steroidbehandlung.
2. Auf Histaminverabreichung hin war die HCl-Sekretion bei mittleren bis hohen Dosen Prednison bzw. Dexamethason deutlich gesteigert.
3. Isopropamide führt zur Aufhebung des Histamineffekts auf die Magensaftsekretion, unabhängig davon, ob Glucokortikoide verabfolgt wurden oder nicht.
4. Nach Isopropamide kann experimentell im Rattenmagen kein Ulcus erzeugt werden, und es schränkt auch die Ulcusrate nach zusätzlicher Prednisonmedikation ein; allerdings kann es die Ulcusbildung nicht ganz verhindern.
5. Eine nachweisbare Ulcusanamnese oder ein bestehendes Ulcus kann bei dringender Notwendigkeit einer Steroidtherapie nicht mehr als Kontraindikation angesehen werden.

Nach F.HENI (16), Tübingen, kommen Steroidulcera sowohl mit erhöhter Säurereproduktion als auch ohne nachweisbaren Anstieg derselben vor. Er stellt fest, daß durch ACTH bzw. Cortison die Sekretion von Pepsin und Salzsäure im allgemeinen über 150 % ansteigt; dafür ist allerdings eine Behandlung von 3 bis 4 Wochen erforderlich. Dasselbe gibt ja auch GRAY (10) an. Auch die Ausscheidung von Uropepsin im Urin ist nach HENI erhöht. Beim Ulcuskranken erfolgt bei schon von vornherein erhöhter Uropepsinausscheidung durch ACTH oder Cortison noch eine weitere Steigerung. Daneben nimmt - was auch KOWALEWSKI (17) schon festgestellt hat - unter ACTH die Viskosität des Magenschleims deutlich ab. Da Geschwüre auch ohne nachweisbare Säuresteigerung auftreten, ist neben der erhöhten Magensaftproduktion für die Ulcusentstehung wahrscheinlich auch die Änderung der Schleimzusammensetzung von entscheidender Bedeutung.

H.E.BOCK (34) schreibt zur Ulcusentstehung nach Steroidtherapie: "Bei allen NNR-Steroiden ist prinzipiell mit Sekretionsanomalien und Ulcusbildung des Magen-Darm-Traktes zu rechnen, ohne daß einheitlich Hypersekretion, Superacidität, Uropepsinmehrausscheidung.... erwartet werden dürfen."

E. RÖNTGENOLOGISCHE LOKALISATION VON MAGENULCERA

a) Normale peptische Geschwüre

Über das Verhältnis des gewöhnlichen peptischen Magenulcus zum Duodenalulcus werden im Handbuch d. Inn. Med. (II) von KATSCH keine bindenden Zahlen angegeben. In Friedenszeiten überwiegt das Duodenalulcus, während in Kriegszeiten eine Zunahme der Magenulcera zu beobachten ist. Zur Zeit ist das Verhältnis von Magen- zu Duodenalulcus ungefähr 1 : 2 oder 3. SCHINZ, BAENSCH, FRIEDL und UEHLINGER (28) geben in ihrem Lehrbuch der Röntgendiagnostik an, daß das Ulcus ventriculi in 10 % cardianahe, in 13 - 17 % im Pyloruskanal und im übrigen präpylorisch oder im Corpus an der kleinen Curvatur lokalisiert ist. Ein Ulcus an der großen Curvatur ist sehr selten, nach ihrer Beobachtung in weniger als 2 % der Fälle. M. OI, K. OSHIDA und S. SUGIMURA (23) geben an, daß die Mehrzahl der Magenulcera in der Pylorusgegend proximal der Zwischenzone liegt. Die Schleimhaut bildet an der Grenze zwischen Fundus- und Pylorusdrüsen eine Naht. Im Hinblick auf das embryologische Prinzip, daß solch eine Naht einen locus minoris resistentiae darstellt, vertreten die Autoren die Ansicht, daß die Lokalisation des Magenulcus in dieser anatomischen Gegebenheit begründet ist. Die Affinität zur Zwischenzone ist wichtiger als die Beziehung zur kleinen Curvatur.

b) Die Lokalisation des Steroid-Ulcus

H. M. SPIRO (31) gibt an, daß der überwiegende Teil der Steroidulcera im Magen lokalisiert ist, besonders häufig im Antrum und an der kleinen Curvatur. Nach seiner Ansicht neigen die Steroide überhaupt dazu, eher Magen- als Duodenalulcera hervorzurufen. K. T. EVANS (6) beobachtete allerdings bei sechs Patienten mit Steroidulcera eine gleichmäßige Verteilung über Magen und Duodenum, wobei er nur die Größe der Ulcera als auffällig angibt.

H. LAITINEN, K. MEURMAN und M. VIRKUNEN (19) stellten an Hand von 15 über Jahre beobachteten Fällen fest, daß sowohl Sitz als auch röntgenologische Symptomatik der nach Steroiden entstandenen Geschwüre ungewöhnlich sind. Bei Patienten mit Ulcusanamnese wechselte z. B. das unter Steroidbehandlung erneut aufgetretene Recidiv seine Lokalisation und trat an atypischer Stelle auf. Von den 15 festgestellten Ulcera lagen 10 juxtapylorisch, 3 im Magenkörper und 3 im Duodenum. LAITHINEN u. M. verallgemeinern ihre Beobachtungen und kommen zu der Ansicht, daß die Steroidulcera sich bevorzugt in Pylorusnähe ansiedeln, daß es große, tiefe, oft penetrierende Ulcera sind, daß sie aber im Gegensatz dazu meist nur schwache klinische Symptome verursachen.

J. G.BULGRIN (3) beobachtete bei 17 Patienten ein Geschwür nach Kortikoidtherapie, das 15 mal röntgenologisch, 1 mal autoptisch und 1 mal klinisch nachgewiesen wurde: es waren 10 Ulcera ventr. und 6 Ulcera duod. gegenüber einem normalen Verhältnis von 1 : 10. 8 Magenulcera hatten sich in der präpylorischen Region angesiedelt, eines davon an der großen Curvatur; 2 in der Mitte des Magens. BULGRIN gibt - im Gegensatz zu LAITINEN - an, daß die beobachteten Geschwüre zwar komplikationslos, aber nur erheblich verzögert unter der üblichen Ulcustherapie abheilten.

Alle genannten Autoren geben also hinsichtlich der Lokalisation und der röntgenologischen Darstellung der Kortikoidulcera Besonderheiten an, durch die sie vom gewöhnlichen Ulcus unterschieden werden können. Am wichtigsten erscheint die Bevorzugung des Magens, das Abweichen von den gewöhnlichen Prädilektionsstellen und die Größe und Tiefe der Ulcera bei relativer Symptomenarmut.

III. AUSWERTUNG DER KRANKENGESCHICHTEN

A. DIE KORTIKOSTEROIDMEDIKATION AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK IN TÜBINGEN

Der erste Teil meiner Arbeit befaßt sich mit der Auswertung von 260 Krankengeschichten derjenigen Patienten, die in den letzten vier Jahren mit Cortisonderivaten behandelt worden sind. Unberücksichtigt bleiben dabei die Fälle, die nur vorübergehend ohne dringende Indikation einige Tage lang Cortison erhielten.

a) Zahlenangaben über mit Kortikosteroiden behandelte Patienten

Tabelle 1

Jahr	1959	1960	1961	1962
Zahl der stationären Patienten	3065	3975	3202	3310
davon mit Kortikosteroiden Behandelte	48 = 1,6 %	88 = 2,2 %	69 = 2,1 %	55 = 1,7 %
davon gastrointestinale Nebenerscheinungen bei	2 = 4,1 %	3 = 3,4 %	5 = 7,2 %	7 = 12,7 %

Zu Tab. 1: Der Prozentsatz der mit Kortikoiden behandelten Patienten bleibt im wesentlichen gleich. Die dabei aufgetretenen gastrointestinalen Nebenerscheinungen scheinen dabei zuzunehmen; die Ursache dafür könnte allerdings in der zunehmenden Beachtung liegen, die die Steroidulcera in den letzten Jahren erlangt haben.

b) Indikationen der Kortikoidtherapie bei 260 Patienten

Tabelle 2

Symptomatisch behandelt:	217 = 83,4 %
Gelenkerkrankungen (prim. chron. Polyarthritis, Arthritis urica, Arthrosis deformans, M.Bechterew u.a.)	87 = 33,4 %
Blutkrankheiten (Leukosen, Thrombocytopenien, Leukopenien, hämolytische Anämien u.a.)	44 = 17,0 %
Erkrankungen des allergisch-hyperergischen Formenkreises (Asthma bronchiale, Urtikaria u.s.w.)	40 = 15,4 %
Tumorerkrankungen (M.Hodgkin, Plasmocytom, M.Waldenström)	38 = 14,6 %
Hautkrankheiten	8 = 3,0 %
Kausal behandelt:	43 = 16,6 %
Hypophysenvorderlappen- bzw. Nebennierenrindeninsuffizienz	31 = 12,0 %
Akute Schockzustände (akute Leberzelldystrophie, eitrige Meningitis, Hepatorenales Syndrom u.a.)	12 = 4,6 %

Zu Tab. 2: Als kausale Indikation (16,6 %) gelten die HVL- bzw. NNR-Insuffizienz und indirekt die akuten Schockzustände. Bei allen übrigen erwähnten Erkrankungen werden die Kortikosteroide nur symptomatisch angewendet. Der Anteil der Kausaltherapie ist an der Medizinischen Universitätsklinik also auffallend hoch (zum Vergleich s.S. 4).

c) Behandlungsdauer mit Kortikoiden bei 260 Patienten der Medizinischen Klinik Tübingen

Tabelle 3

Zeit	1 Wo.	2 Wo.	3 Wo.	4 Wo.	5 Wo.	6 Wo.	7 Wo.	2 Mon.-1 J.	> 1 J.
Zahl	3	18	24	24	29	33	25	45	59

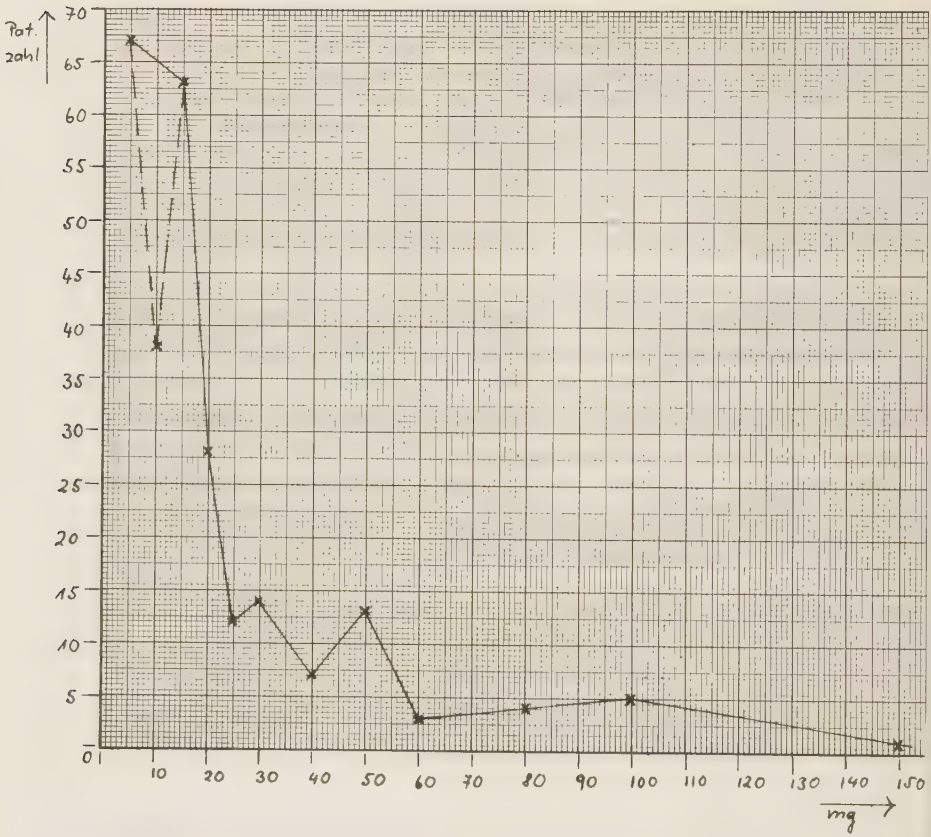
Zu Tab. 3: Die meisten Kranken wurden über längere Zeit mit Kortikoiden behandelt. Die bis zu 6 Wochen und die darüber hinaus Behandelten halten sich ungefähr die Waage; es handelt sich jedoch nur um ein scheinbares Gleichgewicht, da die Patienten mit mehrwöchigem Klinikaufenthalt häufig zur Fortsetzung der Kortikoidtherapie in hausärztliche Behandlung entlassen wurden. Der größtenteils langen Behandlungsdauer entspricht auch die Tatsache, daß die meisten der mit Kortikoiden zu bessernden Krankheiten chronischer Natur sind.

d) Mittlere Tagesdosis der bei den 260 Patienten verabreichten Cortisonderivate, nach den Isodosen von Heilmeyer (13) umgerechnet auf Prednison

Die auf der nächsten Seite abgebildete Kurve (Abb. 1) zeigt, daß der weitaus größte Teil der Patienten mittlere Tagesdosen zwischen 5 und 25 mg Prednison bekommen hat.

Die von KRAUTWALD angegebene Cushing-Schwellendosis von 10 mg wurde damit in den meisten Fällen nicht wesentlich überschritten. In einem späteren Kapitel meiner Arbeit (B, 2., Seite 20) werde ich jedoch noch auf die von SLOCUMB (30) angegebenen Sicherheitsdosen eingehen, weil diese ein besseres Kriterium für die richtige Anwendung der Kortikoide sind.

Abb. 1



B. PATIENTEN MIT GASTRO-INTESTINALEN NEBENWIRKUNGEN UNTER KORTIKOSTEROIDTHERAPIE

Unter den 260 an der Medizinischen Klinik Tübingen mit Kortikoiden behandelten Patienten traten bei 17 Symptome von seiten des Magen-Darm-Traktes auf, die sich röntgenologisch oder autoptisch, d.h. durch Sektion, verifizieren ließen. Da es sich bei dieser Arbeit darum handelt, den klinischen und insbesondere den röntgenologischen Besonderheiten dieser Magen-Darm-Symptome nachzugehen, wurden außer dem Krankengut der Medizinischen Klinik auch Fälle aus der Medizinischen Poliklinik, der Hautklinik, der Orthopädischen Klinik und dem Strahleninstitut miteinbezogen. Diese Fälle können allerdings

nicht in Relation zu der Gesamtzahl der Behandelten gesetzt werden, wie es für die Fälle aus der Medizinischen Klinik geschehen ist, da sie nur sehr vereinzelt auftraten. So fanden sich in der Medizinischen Poliklinik vier, in der Hautklinik zwei, in der Orthopädischen Klinik ein und im Strahleninstitut ebenfalls ein Fall, die mit in die Arbeit einbezogen werden können, so daß insgesamt 25 Fälle bearbeitet werden. Im folgenden ist nur noch von diesen 25 Patienten die Rede.

1) Indikationen für die Kortikosteroidtherapie

Tabelle 4

Krankheit	Zahl der Patienten
Primär chron. Polyarthritis	4
Arthrose	2
Asthma bronchiale	3
Plasmocytom	3
Leukosen	2
Morbus Addison	3
HVL-Insuffizienz	1
Pemphigus vulgaris	2
Sudek'sche Dystrophie	1
Rheumat. Purpura mit Urtikaria	1
Akute Leberzelldystrophie	1
Hepato-renales Syndrom nach Magenoperation	1
Zungengrund-Carcinom	1

Zu Tab. 4: Um zwischen Grundkrankheit und gastrointestinalen Nebenwirkungen Beziehungen aufstellen zu können, genügt die Anzahl der beobachteten Fälle nicht. Möglicherweise wird aber ein Steroidulcus bei herabgesetzter Resistenz, z.B. bei Leukämien oder bei akuter Leberzelldystrophie, leichter manifest.

Im folgenden werden nur 24 statt 25 Fälle betrachtet, da sich in einem Fall nur die Grundkrankheit (M. Addison), das Steroidulcus und der Röntgenbefund auffinden ließ. Über Dauer und Dosierung des Steroids und den Verlauf lagen keine Angaben vor.

2) Über die Dosierung der Kortikoide

Nach jahrelanger und, was die Dosierung betrifft, etwas kritikloser Anwendung der Kortikoide hat man in neuster Zeit für die meisten Präparate sogenannte Sicherheitsdosen bestimmt, d. h. Dosen, die bei gutem therapeutischen Erfolg trotz langer Dauer der Therapie nur geringe bzw. gar keine Nebenerscheinungen bewirken.

Die Sicherheitsdosen für Langzeitbehandlung, die SLOCUMB (30) 1957 an der Mayo-Klinik bestimmt hat und die von STÖTTER (32) für Triamcinolon und Dexamethason später bestimmt wurden, seien nochmals kurz angeführt:

CORTISON	25 mg
HYDROCORTISON	20 mg
PREDNIS (OL) ON	5 mg
6-METHYLPREDNISOLON	4 mg
TRIAMCINOLON	4 mg
DEXAMETHASON	1 mg

Die eminente Bedeutung dieser Sicherheitsdosen wird aus den folgenden Ausführungen wieder recht deutlich. Schon jetzt läßt sich generell sagen, daß bei Einhalten der Sicherheitsdosen wahrscheinlich alle Komplikationen von seiten des Magen-Darm-Trakts hätten vermieden werden können, auch wenn man natürlich zugeben muß, daß bei einigen Krankheiten leider höhere Dosen therapeutisch notwendig sind.

Im folgenden wird für die 24 beobachteten Fälle die Wahl des Präparates, die mittlere Tagesdosis, die Kortikoidgesamtdosis und die Behandlungsdauer dargestellt. Dabei wird sich zeigen, daß für eine vernünftige Kortikoidtherapie die mittlere Tagesdosis die größte Rolle spielt, d.h. daß bei zu starkem Überschreiten der Sicherheitsdosen die Behandlungsdauer bis zum Auftreten von Magen-Darm-Komplikationen entsprechend abnimmt.

Um besser vergleichen zu können, werden die Dosen der verschiedenen Kortikoidpräparate nach den Isodosen von HEILMEYER (13) alle auf Prednison umgerechnet.

a) Wahl des Präparats

Es kam zur Anwendung:

6-Methylprednisolon	bei 7 Pat.,	Prednisolon	bei 5 Pat.,
Prednison	bei 5 Pat.,	Triamcinolon	bei 3 Pat.,
16-Methylenprednisolon	bei 2 Pat.,	Cortison	bei 1 Pat..

Tabelle 5

6-Methyl-prednisolon		≙ Prednison in	Prednisolon		Prednison	
Name	mg	mg	Name	mg	Name	mg
14) R.v.C.	10	14	15) M.K.	5	16) B. S.	5
20) C.R.	10	14	8) K.U.	20	23) O.Z.	5
9) H.P.	20	28	5) X.S.	20	24) F.A.	15
4) A.T.	25	35	7) C.N.	30	19) J.H.	15
12) O.R.	30	42	1) E.S.	50	13) K.M.	40
10) M.P.	30	42	2) A.B.	90		
6) K.Z.	80	112				

Triamcinolon		≙ Prednison in	Cortison		≙ Prednison in	16-Methylenprednisolon		≙ Prednison in
Name	mg	mg	Name	mg	mg	Name	mg	mg
17) D.K.	10	14	21) A.A.	50	10	22) O.S.	5	?
18) W.K.	10	10				11) A.W.	30	s.u.
3) A.S.	25	35						

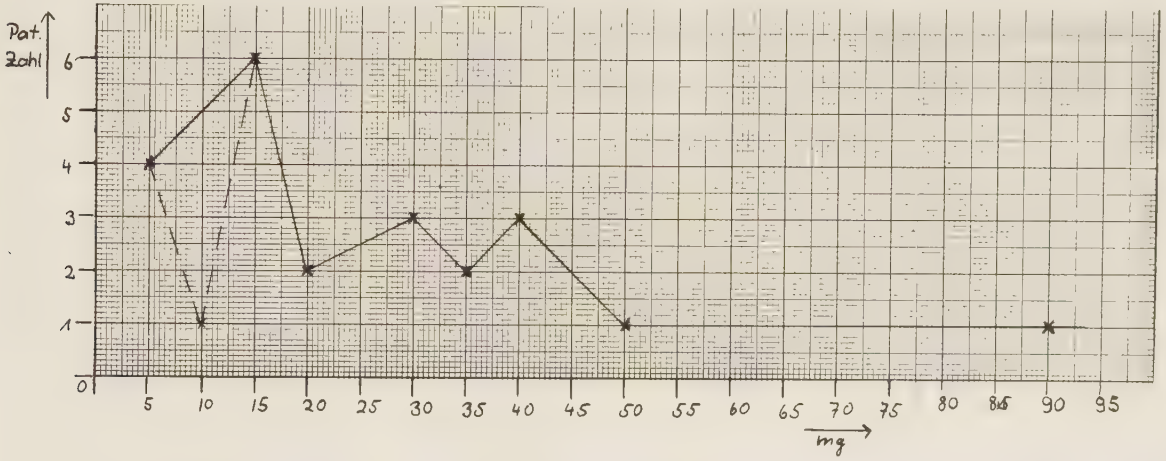
Zu Tab. 5: Die Ziffern vor den Namen der Patienten beziehen sich auf die später durchgeführte Numerierung der Fälle.

Bewertung: Die durchschnittliche Dosierung ist bei 6-Methylprednisolon, umgerechnet auf Prednison, weitaus am höchsten. Möglicherweise liegt das daran, daß die Arzneizettel der Kortikoidpräparate keinen Hinweis auf Isodosen enthalten und so der Kliniker Gefahr läuft, 6-Methylprednisolon in derselben Dosierung wie Prednisolon zu verordnen. Die Umrechnung von 16-Methylenprednisolon auf Prednison ist mir nicht möglich, da bisher - wegen der Neuheit des Präparats - nur ungefähre Sicherheitsdosen angegeben werden. Diese liegen aber noch unter denen von Dexamethason; das Präparat ist also das bisher gefährlichste Kortikosteroid und erfordert deshalb besonders vorsichtige Anwendung.

b) Mittlere Tagesdosis, nach den Isodosen von Heilmeyer umgerechnet auf Prednison

Zur besseren graphischen Darstellung sind die Zahlen von Tabelle 5 auf Fünferpotenzen auf- bzw. abgerundet.

Abb. 2



Zu Abb. 2: Die Bedeutung der mittleren Tagesdosis wird später, nach Darstellung der Behandlungsdauer, noch im einzelnen erörtert werden. An dieser Stelle ist zum Verständnis des weiteren nur ein kurzer Überblick beabsichtigt.

c) Mittlere Tagesdosis (umgerechnet auf Prednison und auf Fünferpotenzen vereinfacht) und ihr Verhältnis zur Gesamtdosis, die bis zum Auftreten der Magen-Darm-Symptome verabreicht wurde

Tabelle 6

mittlere Tages-dosis(mg)	5	10	15	20	30	35	40	50	90	110
Gesamt-dosis (mg)	1825 1825 (125)[a] (75)[b]	3650	5475 5475 5475 5475 5475 (300)[d]	500 200	1200 900 900	350 280	2400 1600 1600	100	640	(3330)[c]

a) Fall 22): Magenanamnese (genaueres s. später).
b) Fall 23): Ambulanter Patient, Magenanamnese nicht sicher auszuschließen (s. später).
c) Fall 6): Ulc.pept.jej., wurde erst bei Sektion bemerkt, hat daher sicher schon länger bestanden (s. später).
d) Fall 24): Unklarer Fall, kann hier nicht verwertet werden (s. später).

Auswertung der Tab. 6: Die höchste Gesamtdosis von 5475 mg liegt bei einer mittleren Tagesdosis von 15 mg. In fast allen diesen Fällen wurde Prednison über mehrere Jahre verabreicht; die Gesamtdosis ist bei diesen Fällen aber nur jeweils für ein Jahr angegeben, da sich sonst keine Vergleiche ziehen lassen.

Das Auftreten von Steroidulcera ist also auf keinen Fall an das Erreichen einer bestimmten Kortikoidgesamtdosis gebunden, es hängt vielmehr entscheidend von der mittleren Tagesdosis ab (s. später). Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei hochdosierter Prednisongabe schon nach relativ kurzer Zeit Magenkomplikationen auftraten, ohne daß dabei eine besonders hohe Gesamtdosis erreicht worden ist.

d) Behandlungsdauer bis zum Auftreten gastro-intestinaler Nebenwirkungen

Tabelle 7

Nach	2 T.	8 T	10 T.	15 T.	20 T.	25 T.
Zahl d. Fälle	1	2	2	1	1	2
Name	1) E.S.	3) A.S. 2) A.B.	5) X.S. 4) A.T.	22) O.S.	24) F.A.	8) K.U. 23) O.Z.

30 T.	40 T.	60 T.	1 Jahr	mehrere Jahre
3	3	1	2	6
9) H.P. 6) K.Z. 7) C.N.	10) M.P. 13) K.M. 11) A.W.	12) O.R.	20) C.R. 21) A.A.	16) B.S. 14) R.v.C. 17) D.K. 19) J.H. 15) M.K. 18) W.K.

Zu Tab. 7: Die Dauer der Kortikoidgabe bis zum Auftreten von Magen-Darm-Komplikationen ist in einzelnen Fällen wohl eher etwas kürzer anzusetzen, als aus den Krankengeschichten hervorgeht, da die Steroidulcera ja häufig symptomlos entstehen und erst Teerstühle, blutiges Erbrechen oder gar Perforationssymptome auf die inzwischen aufgetretene Magenerkrankung hinweisen.

e) Zusammenhang zwischen mittlerer Tagesdosis und Behandlungsdauer, dargestellt an Hand von besonders instruktiven Krankengeschichten

1) Else S., 27 J.

Grundkrankheit: Akute Leberzelldystrophie.
Anamnese : Kurz zurückliegende schwere Geburt mit Eklampsie.
Medikation : 1. Tag... 25 mg Prednisolon
2. Tag... 75 mg Prednisolon
Verlauf : Nach zwei Tagen blutiges Erbrechen, am gleichen Tag Exitus letalis an Lungenembolie.
Sektionsbefund : Großes, frisches Ulcus und einzelne Erosionen im oberen Duodenum.

2) Anton B., 55 J.

Grundkrankheit: Hepato-renales Syndrom nach Magenoperation.
Anamnese : Wegen der seit 10 Jahren rezidivierenden Ulcera ventr. Magenresektion nach Billroth II.
Medikation : 1. - 4. Tag... 100 mg Prednisolon/die
5. - 8. Tag... 50 mg Prednisolon/die
Verlauf : Am 4. Tag Teerstühle, Absinken des Hb. Daraufhin Senkung der Dosis von 100 mg auf 50 mg. Keine Besserung, deshalb am 10. Tag Nachoperation.
Röntgenbild : Am 8. Tag pflaumengroßes Ulcus jej. pept.

3) Anton S., 51 J.

Grundkrankheit: Asthma bronchiale.
Anamnese : Keine Besonderheiten.
Medikation : Bei Kuraufenthalt über 8 Tage... 25 mg Triamcinolon/die.
Verlauf : Am 5. Tag starke Magenschmerzen.
Röntgenbild : In Tübingen nach Abschluß des Kuraufenthaltes Ulcus ventriculi.

4) Adele T., 43 J.

Grundkrankheit: Asthma bronchiale.
Anamnese : Keine Besonderheiten.
Medikation : 1. - 2. Tag... 100 mg Prednisolon/die
3. -10. Tag... 25 mg 6-methyl-Prednisolon/die
Verlauf : Teerstuhl nach 5 Tagen.
Röntgenbild : Nach 10 Tagen Ulcus ventriculi.

5) Xaver S., 59 J.

Grundkrankheit: Sudek'sche Dystrophie.

Anamnese : Seit einigen Jahren Diabetes mellitus.
Medikation : 10 Tage lang ... 20 mg Prednisolon/die
Röntgenbild : Ulcus ventriculi.

6) Karl Z., 65 J.

Grundkrankheit: Akute Aleukämische Myeloblastose.
Anamnese : Keine Besonderheiten.
Medikation : 1. -10. Tag ... 30 mg Prednisolon/die
11. -30. Tag ... 80 mg 6-methyl-Prednisolon/die
Verlauf : Nach 30 Tagen Exitus letalis.
Sektionsbefund : Circuläre Ulceration im Bereich des unteren Jejunum.

7) Centa N., 49 J.

Grundkrankheit: Pemphigus vulgaris.
Anamnese : Recidivierende Magenulcera, hervorgerufen durch jahrelange, in der Dosierung wechselnde Kortikoidtherapie.
Medikation : 30 Tage lang ... 30 mg Prednisolon/die
Verlauf : Teerstuhl nach 30 Tagen.
Röntgenbild : Ulcus ventriculi.
Bewertung : Bei Erhöhung der Dosis, die wegen zunehmender Ausdehnung des Pemph. vulg. nötig wurde, trat wieder ein Ulcus auf. Die Pat. hatte davor monatelang 10 mg Prednisolon/die erhalten, ohne daß es zu Magen-Komplikationen gekommen war.

Zusammenfassung von Fall 1 bis 7

Tabelle 8

Name	Zeit	mittlere Tages-Dosis
1) E. S.	2 Tage	50 mg
2) A.B.	8 "	90 mg
3) A.S.	8 "	35 mg
4) X.S.	10 "	20 mg
5) A.T.	10 "	35 mg
6) K.Z.	30 "	112 mg
7) C.N.	30 "	30 mg

Die Fälle 1) - 7) zeigen, daß sich bei extrem hoher Dosierung (Fall 1), 2), 4)) schon nach wenigen Tagen ein Magengeschwür entwickeln kann, daß aber auch schon eine Dosierung von ca. 25 mg Prednisolon/die (Fall 3)) gefährlich ist und man spätestens nach einigen Wochen mit Magenkomplikationen rechnen muß.

Als weitere Bestätigung für die Tatsache, daß die Zeit bis zum Auftreten gastro-intestinaler Nebenwirkungen vor allem von der mittleren Prednison-Tagesdosis abhängt, seien noch die folgenden sechs Fälle erwähnt:

Tabelle 9

Name	Alter	Prednison mittl. Tagesdosis	Behandlungs-dauer
8) Klara U.	66 J.	20 mg	25 Tage
9) Hilde P.	35 J.	28 mg	28 "
10) Martin P.	58 J.	42 mg	40 "
11) Alex. W.	74 J.	30 mg	40 "
12) Olga R.	52 J.	42 mg	60 "
13) Karl M.	45 J.	40 mg	40 "

Daß eine Dosierung bis zu 15 mg Prednison/die relativ wenig Gefahren mit sich bringt, wird aus Tabelle 10 deutlich.

Tabelle 10

Name	Alter	Prednison mittl. Tagesdosis	Behandlungs-dauer
14) Rüdt v.C.	74 J.	14 mg	mehrere Jahre
15) Martin K.	54 J.	5 mg	" "
16) Berta S.	50 J.	5 mg	" "
17) Doris K.	70 J.	14 mg	" "
18) Walter K.	43 J.	14 mg	" "
19) Johann H.	29 J.	15 mg	" "
20) Cilli R.	59 J.	14 mg	ungefähr 1 Jahr
21) Agnes A.	70 J.	10 mg	" 1 "

Von den 24 beobachteten Fällen sind damit bis auf 3 alle ausgewertet. Diese drei Fälle müssen noch gesondert betrachtet werden, da sie bei relativ niedriger Dosierung schon nach kurzer Zeit Magen-Darm-Symptome zeigten.

22) Otto S., 36 J.

Grundkrankheit	:	Rheumatische Purpura mit Urticaria.
Anamnese	:	Recidivierende Magenulcera.
Medikation	:	16 Tage lang ... 5 mg 16-Methylen-Prednisolon/die.
Röntgenbild	:	Hypersekretorische Gastritis, Ulcus ad pyloricum.
Bewertung	:	Daß bei dieser geringen Dosierung schon nach kurzer Zeit ein Ulcus ventriculi auftrat, findet in der Neigung des Patienten zu recidivierenden Magenulcera seine Erklärung; außerdem liegt die Sicherheitsdosis für 16-Methylen-Prednisolon wahrscheinlich noch niedriger als die für Dexamethason, also unter 1 mg pro Tag.

23) Otto Z., 51 J.

Grundkrankheit	:	Arthritis des Schultergelenks.
Anamnese	:	Magenanamnese ? Im Krankenblatt nicht aufgezeichnet.
Medikation	:	25 Tage lang ... 5 mg Prednison/die.
Röntgenbild	:	Doppelulcus im Bulbus duodeni.
Bewertung	:	Ob der Patient schon früher an einem Ulcus duodeni gelitten hat, geht aus der Krankengeschichte nicht hervor. Jedenfalls erscheint die Entstehung des Ulcus bei der geringen Tagesdosis und in so kurzer Zeit ohne vorangehende Magenanamnese etwas unwahrscheinlich.

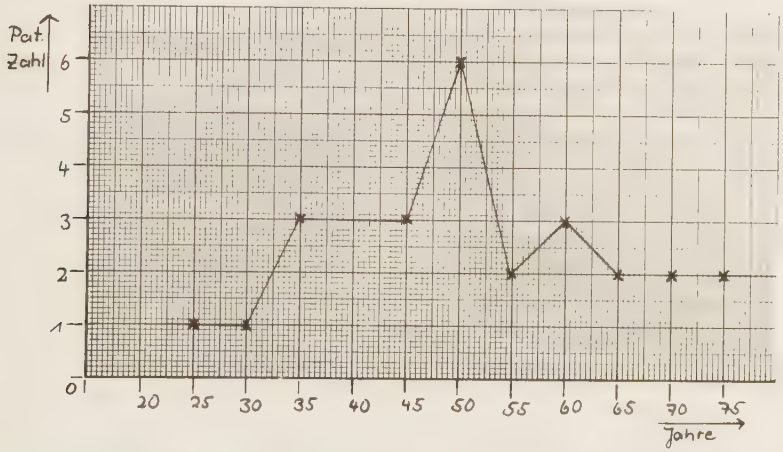
24) Friederike A., 48 J.

Grundkrankheit	:	Primär chronische Polyarthritis.
Anamnese	:	Keine Besonderheiten.
Medikation	:	20 Tage lang ... 15 mg Prednison/die.
Verlauf	:	Unklare Magenbeschwerden.
Röntgenbild	:	Zähnelung der großen Curvatur mit multiplen Ulcerationen
Bewertung	:	Der Fall liegt mit 15 mg/die gerade an der Grenze. Wegen der Magenbeschwerden wurde die Patientin schon relativ früh geröntgt; dabei ließ sich aber noch kein deutlich abgrenzbares Ulcus nachweisen.

Am Schluß dieses Abschnittes sei noch einmal daraufhingewiesen, daß richtige Anwendung der Kortikoide in der strikten Beachtung der Sicherheitsdosen liegt; die mittleren Tagesdosen dürfen nach meinen Ergebnissen auf gar keinen Fall das dreifache der von SLOCUMB (30) angegebenen Sicherheitsdosen überschreiten, da sonst in einem hohen Prozentsatz der Fälle mit Magen-Darm-Komplikationen zu rechnen ist.

3) Altersabhängigkeit beim Auftreten gastro-intestinaler Nebenwirkungen unter Kortikoidtherapie

Abb. 3



Zu Abb. 3: Der Gipfel der Kurve liegt zwischen 45 und 55 Jahren. Für das gewöhnliche Ulcus werden vom Handbuch der Inneren Medizin (11) folgende Angaben gemacht:
Beschwerdenbeginn durchschnittlich
mit 41 Jahren beim Ulcus ventriculi,
mit 33 Jahren beim Ulcus duodeni.
Im Lehrbuch der Röntgendiagnostik werden etwas andere Zahlen angegeben: Häufung der Ulcera ventriculi bei 51,2 Jahren, der Ulcera duodeni bei 42,5 Jahren.

Das Auftreten des Steroidulcus scheint hinsichtlich des Lebensalters ungefähr mit dem des gewöhnlichen Ulcus parallel zu gehen, denn unter 25 Jahren wurde kein Steroidulcus beobachtet. Einschränkend möchte ich aber bemerken, daß die Grundkrankheiten, die eine Kortikoidtherapie erforderlich machen, häufig erst in mittlerem Lebensalter auftreten.

4) Geschlechtsverteilung bei Patienten mit gastro-intestinalen Nebenwirkungen

Gesamtzahl	25
Männer	13
Frauen	12

Kontrolle: Geschlechtsverteilung bei 260 Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden:

Gesamtzahl	260
Männer	118
Frauen	142

Die Magen-Darm-Komplikationen unter Kortikoiden scheinen sich ebenso häufig bei Männern wie bei Frauen auszubilden. Nach dem Handbuch der Inneren Medizin (11) überwiegen beim gewöhnlichen Ulcus die Männer über die Frauen in einem Verhältnis von 3 : 1.

5) Lokalisation der Steroidulcera

Von den 25 Fällen konnte bei 22 an Hand eines Röntgen- bzw. Sektionsbefundes das unter Steroidbehandlung aufgetretene Ulcus genau lokalisiert werden. Bei den restlichen drei Patienten war wegen des bedrohlichen Zustandes (Teerstühle bei Fall 9) und 14), Perforation bei Fall 17)) keine Röntgenkontrastaufnahme möglich. Der Fall 25) erscheint in dieser Tabelle zum erstenmal, da über ihn nur wenige klinische Angaben vorliegen; der Röntgenbefund ist aber so interessant, daß ich ihn hier gern anführen möchte.

a) Lokalisation und Lebensalter

Tabelle 11

Ulcus ventriculi		Ulcus duodeni		Ulcus jejuni pept.	
Name	Alter	Name	Alter	Name	Alter
3) A.S.	51 J.	1) E.S.	27 J.	2) A.B.	55 J.
4) A.T.	43 J.	10) M.P.+	58 J.	6) K.Z.	65 J.
5) X.S.	59 J.	13) K.M.	45 J.		
7) C.N.	49 J.	16) B.S.	50 J.		
8) K.U.	66 J.	20) C.R.	59 J.		
10) M.P.+	58 J.	21) A.A.	70 J.		
11) A.W.	74 J.	23) O.Z.	51 J.		
12) O.R.	52 J.	25) K.F.	33 J.		
15) M.K.	54 J.				
18) W.K.	43 J.				
19) J. H.	29 J.				
22) O.S.	36 J.				
24) F.A.	48 J.				

+ Bei Fall 10) wurden ein Ulc. ventr. und ein Ulc. duod. festgestellt.

Auswertung: Während beim gewöhnlichen Geschwür die Ulcera duodeni vorwiegend bei jüngeren, die Ulcera ventriculi vorwiegend bei älteren Menschen auftreten (s. S. 31), zeigen die Steroidulcera eine vom Alter unabhängige Verteilung über Magen und Duodenum. Der Magen scheint jedoch, auf die Gesamtzahl bezogen, bei der Lokalisation des Steroidulcus bevorzugt zu werden (vgl. S. 13).

b) Genaue Lokalisation der Steroidulcera bei 22 Fällen, Röntgen- und Sektionsbefunde

Tabelle 12

Name	Röntgenbefund	Sektionsbefund
1) E.S.	keiner	Großes, frisches Ulcus im oberen Duodenum, einzelne Erosionen.
2) A.B. (Bild 1)	Pflaumengroßes Ulcus jej. pept. (Anastomosenulcus).	
3) A.S. (Bild 3)	Ein mit Schrumpfung verbundenes Ulcus an der Hinterwand des Antrums, nahe der großen Curvatur. Nach 2 Mon. Abheilung.	
4) A.T.	An der kleinen Curvatur des oberen Corpus erbsgroßes Ulcus. Nach 3 Wo. Abheilung.	
5) X.S. (Bild 2)	An der kleinen Curvatur des Antrums daumennagelgroßes, präpylorisch gelegenes Ulcus ventriculi. Nach 6 Wo. Abheilung.	
6) K.Z.	keiner	Zirkuläre Ulceration im Bereich des unteren Jejunum.
7) C.N. (Bild 4)	Präpylorisch gelegenes fingernagelgroßes Ulcus ventriculi an der großen Curvatur.	

Name	Röntgenbefund	Sektionsbefund
8) K.U.	Ulcus im Pyloruskanal.	
10) M.P.	Ulcus duodeni	Präpylorisch gelegenes, fingernagelgroßes, chronisches Ulcus ventriculi, chron. hyperplast. Gastritis.
11) A.W.		Operation: Präpylorisch an der Magenvorderwand Perforation von Kleinpfefferkorngröße.
12) O.R.	Mandelgroßes Ulcus ventriculi an der kleinen Curvatur dicht oberhalb des Angulus.	
13) K.M.	Im Bulbus duodeni linsenkerngroßes Ulcus.	
15) M.K.	Schwere hyperplast. Gastritis mit basalem Schleimhautprolaps in den Bulbus duodeni. Nach 1 Mon. Besserung.	
16) B.S.	Bulbus von der Minorseite her geschrumpft, gut erbsgroßes Recidivulcus. Nach 1 Mon. Abheilung.	
18) W.K. (Bild 5)	Doppelulcus: An d. kleinen Curvatur im Angulusbereich erbsgroße Nische und etwas distal davon zweite flache Nische. Nach 2 1/2 Wo. Verkleinerung noch nicht nachweisbar.	

Name	Röntgenbefund	Sektionsbefund
19) J.H.	In Corpusmitte kleinfingernagelgroßes Ulcus, fingerbreit oberhalb des Angulus, Nach 1 Mon. kleine Restnische, nach 2 Jahren Recidivulc. an gleich. Ort.	
20) C.R.	Bulbus von der Majorseite her infolge einer Narbe mäßig eingezogen.	
21) A.A. (Bild 6)	Erbsgroßes Ulcus im distalen Bulbusanteil.	
22) O.S.	Ulcus ad pyloricum.	
23) O.Z. (Bild 8)	Doppelulcus an der Vorderwand des Bulb.duod.	
24) F.A.	Zähnelung der großen Curvatur mit multiplen Ulcerationen.	
25) K.F. (Bild 7)	Großes Ulcus duodeni.	

Auswertung: Soweit die Röntgen- und Sektionsbefunde Größenangaben der Ulcera enthalten, kann man bei den meisten eine überdurchschnittliche Ausdehnung feststellen. Das gilt besonders für die Fälle 1), 2), 5), 7), 10), 12) und 25).

Besonders auffallend ist die für normale Ulcera recht atypische Lokalisation an der großen Curvatur, die bei den Fällen 3), 7) und 24) gefunden wurde. SCHINZ (28) führt an, daß an der großen Curvatur in weniger als 2 % Ulcera auftreten. Man kann also schon mit einer gewissen Berechtigung sagen, daß sich Steroidulcera nicht an die für normale Magengeschwüre typischen Prädilektionsstellen halten. Aus einer atypischen Ulcuslokalisation ist somit u.U. ein Rückschluß auf die Genese möglich. Es wäre noch zu klären, ob nur die

unter Kortikoidbehandlung aufgetretenen oder auch andere medikamentös (z.B. durch Butazolidin) erzeugten Ulcera von der normalen Lokalisation abweichen.

In zwei Fällen 18), 23) wurden röntgenologisch Doppelulcera und in einem Fall 24) multiple Ulcerationen festgestellt, was ebenfalls für das normale Geschwür ungewöhnlich ist.

6) Abheilung der Kortikoidulcera

Da die Art des Grundleidens bei verschiedenen Patienten mit Steroidulcera eigentlich keine Unterbrechung der Kortikoidtherapie erlaubt, taucht die Frage auf, ob die Fortsetzung der Therapie die Abheilung des entstandenen Ulcus verhindert. Im folgenden wird der Verlauf bzw. die Abheilung der Steroidulcera bei 15 Patienten behandelt, bei denen weitere Medikation und Heilungsverlauf aus dem Krankenblatt klar ersichtlich sind.

Tabelle 13

Name	Verlauf	Kortikoid dabei	
		abgesetzt	weitergegeben
3) A.S.	Nach 3 Wo. Verkleinerung, nach 2 Mon. Abheilung d. Ulcus	+	
4) A.T.	Nach 3 Wo. Abheilung d. Ulcus	+	
5) X.S.	Abheilung nach 2 Monaten	+	
7) C.N.	Abheilung nach 4 Wo., nach Monaten Recidiv		+
9) H.P.	Abheilung d. Gastr.	+	
12) O.R.	Besserung		+
15) M.K.	Besserung nach 4 Wo.		+

Name	Verlauf	Kortikoid dabei	
		abgesetzt	weitergegeben
16) B.S.	Abheilung		+
17) D.K.	Rö.-Bild 3 Wo. nach Perforation o.B.	+	
18) W.K.	Nach 2,5 Wo. noch keine Verkleinerung		+
19) J.H.	Nach 1 Monat kleine Restnische		+
20) C.R.	Verringerung der Beschwerden	+	
21) A.A.	Nach 1/2 Jahr Abheil.		+
22) O.S.	Abheilung, nach 1/2 Jahr Recidiv (Magenanamnese s.ob.)	+	
24) F.A.	Besserung		+

Auswertung: Betrachtet man die 15 Fälle dieser Tabelle, so sieht man, daß in 7 Fällen das Kortikoid abgesetzt, in 8 Fällen aber trotz bestehenden Ulcus weitergegeben wurde. Nach Unterbrechung der Medikation trat ausnahmslos eine Besserung der Magen-Darm-Symptome bzw. die Abheilung des Steroidulcus ein. Auf der anderen Seite konnte aber auch bei 6 von 8 Fällen, in denen das Kortikoid weitergegeben wurde, eine glatte Abheilung der Ulcera festgestellt werden. In Fall 7) heilte das Ulcus zunächst ebenfalls komplikationslos ab, es trat aber nach einigen Monaten, allerdings durch Erhöhung der Kortikoid-Tages-Dosis, ein Recidiv auf. In Fall 18) waren seit Feststellung des Magengeschwürs erst 2 1/2 Wochen vergangen, eine Zeitspanne, die auch bei einem normalen Ulcus des Magen-Darmtraktes noch nicht für eine Abheilung ausreicht. Es zeigt sich also, daß die Heilung der Steroidulcera sicherlich nicht das vorherige Absetzen des Kortikoids erforderlich macht. Wird bei allen Patienten eine ent-

sprechende Ulcusbehandlung (Antacida usw.) konsequent durchgeführt (und das war bei den Patienten der Fall), so kann ohne Besorgnis weiter ein Cortisonderivat verabreicht werden, wenn es die Krankheit erforderlich macht, allerdings muß dabei besonders vorsichtig dosiert werden.

IV. ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

In der Arbeit "Gastroduodenale Ulcera nach Kortikosteroidtherapie unter besonderer Berücksichtigung der Lokalisation" sollte nach einem kurzen Überblick über die Cortisontherapie im allgemeinen zunächst nur untersucht werden, ob die Steroidulcera eine besondere Lokalisation bevorzugen, wie das von Röntgenologen mehrfach beobachtet worden war

Im Lauf der Analyse der Krankengeschichten drängten sich aber dann einige klinische Gesichtspunkte auf, denen im einzelen nachgegangen wurde. Dabei zeigte sich, welch eminente Bedeutung die mittlere Tagesdosis für das Auftreten von Magen-Darm-Komplikationen nach Steroiden hat, d.h. daß sich der größte Teil der Steroidulcera vermeiden lassen würde, wenn die sog. Sicherheitsdosen für die Kortikoidtherapie mehr Beachtung fänden. Wenn vorsichtig dosiert wird, ist selbst eine jahrelange Kortikoidmedikation in bezug auf die gastrointestinalen Nebnwirkungen ungefährlich. Es wird zwar oft schwierig sein, bei solch niedrigen Dosierung einen guten therapeutischen Erfolg zu erzielen, trotzdem sollte aber, wenn höhere Dosen notwendig sind, immer wieder der Versuch gemacht werden, die Tagesdosis zu senken. Da die Komplikationen von seiten des Magen-Darm-Trakts gerade bei den progredient verlaufenden Erkrankungen, z.B. M.Hodgkin oder Leukämien, häufig das Ende beschleunigen, erscheint deren Vermeidung auch im Hinblick auf den gesamten Kranheitsverlauf außerordentlich wichtig.

Das Ziel der Arbeit, die Lokalisation und die röntgenologischen Aspekte der Steroidulcera zu untersuchen, wurde durch die geringe Zahl der Fälle zwar etwas erschwert, trotzdem ließen sich für die Behauptung, daß sich das Steroidulcus nicht an die Prädilektionsstellen des gewöhnlichen Ulcus hält, mehrere charakteristische Fälle finden.

Es wurden 13 Ulcera ventriculi und 8 Ulcera duodeni nachgewiesen. Das normale Verhältnis wird von KATSCH (11) mit 1 : 2 (3) angegeben. Das Steroidulcus bevorzugt also, im Gegensatz zum gewöhnlichen peptischen Geschwür, den Magen.

Als besondere Prädilektionsstellen für das gewöhnliche Magengeschwür werden von SCHINZ (28) die kleine Curvatur und der Pyloruskanal angegeben. Geschwüre an der großen Curvatur gehören zu den größten Seltenheiten (2 %). Daß unter den beobachteten 25 Fällen von Steroidulcera bei dreien eine Lokalisation an oder in der Nähe der großen Curvatur festzustellen war, spricht eindeutig für ein Abweichen der Steroidulcera von den gewöhnlichen Prädilektionsstellen des Magengeschwürs. Ein großer Teil der Magen- und Duodenalulcera

nach Steroidtherapie zeigte eine auffallende Größe und Tiefe und war deshalb röntgenologisch meist gut darstellbar (s. Bildanhang). In zwei Fällen ließen sich Doppelulcera nachweisen - das eine saß an der kleinen Curvatur des Magens, das andere im Bulbus duod. - und in einem Fall wurden multiple Ulcerationen (an der großen Curvatur) festgestellt.

Das Steroidulcus weicht also in mehrfacher Hinsicht vom gewöhnlichen Magengeschwür ab: durch seine Größe und Tiefe, durch Bildung von Doppelulcera bzw. von multiplen Ulcerationen, und vor allem durch seine Lokalisation. Der atypische Sitz eines Ulcus ventr. bzw. duod. erweckt also, zumal wenn in der Anamnese kein Anhalt für frühere Erkrankungen des Magens und Duodenums zu finden ist, den Verdacht, daß es in Zusammenhang mit der Steroidmedikation steht.

Die Prognose des Steroidulcus ist trotz seiner oft beträchtlichen Ausdehnung bei entsprechender Therapie recht günstig. Unter 15 Fällen, deren Heilungsverlauf verfolgt werden konnte, wurde bei sieben das Kortikoid abgesetzt, bei acht weitergegeben. Sowohl im einen als auch im anderen Fall heilte das Geschwür im Lauf einiger Wochen ab. Das Auftreten eines Ulcus unter Steroidgabe erfordert also nicht das Absetzen des Präparats. Zur schnelleren Abheilung und Verhütung eines Recidivs sollte von da ab allerdings sehr streng dosiert werden; die Sicherheitsdosen dürfen dann auf keinen Fall mehr überschritten werden. Findet sich in der Anamnese ein Anhalt für Erkrankungen des Magens oder Duodenums, so sollte die längere Gabe von Steroiden möglichst ganz vermieden werden, da in diesen Fällen auch schon die Sicherheitsdosen eine ernste Gefahr darstellen.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) H.ARNOLDSSON: "Peptic ulcer as a complication to long-term treatment of asthma with steroids or ACTH." Acta Allerg. (Kbh.) 15, suppl. 7, 303 - 304 (1960).

(2) B.F.BENTON, E.BRAMLITT: "Perforated duodenal ulcer during steroid therapy. Report of four cases, including two giant perforations." Amer. Surg. 25, 482 - 485 (1959).

(34) H.E.BOCK: "Die Steroidtherapie rheumatischer Erkrankungen." In Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 65. Kongreß 1959. Verlag von J.F.Bergmann in München.

(3) J.G.BULGRIN, E.L.DUBOIS, G.JAKOBSON: "Peptic ulcer associated with corticosteroid therapy: serial röntgenographic studies." Radiology 75, 712 - 721 (1960).

(4) A.W.DANISH, M.P.LANDMAN: "Ruptured peptic ulcer during triamcinolone therapy. Report of a case." J.Amer. Med. Ass. 173, 900 - 901 (1960).

(5) J.DUCHAINE: "La corticothérapie favorise-t-elle le developpement d'ulcères gastro-duodénaux?" Acta gastro-ent.belg. 21, 738 - 741 (1958).

(6) K.T.EWANS: "Peptic ulceration association with prednisolone therapy." Brit. J. Radiol. 31, 307 - 312 (1958).

(7) G.F.FALLET, E.MEYER: "Effects sécondaires et accidents de la corticothérapie stéroidienne prolongée." Praxis (Bern) 49, 1175 - 1188 (1960).

(8) W.J.FINK, TH.W.GRAY:
"Perforated peptic ulcer induced by prednisolone: report of three cases."
Amer. Surg. 25, 52 - 54 (1959).

(9) O.FINZI: Virchows Archiv 214, 143 (1913).

(11) A.GIGON, G.KATSCH, M.LÜDIN, H.PICKERT:
"Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., Verdauungsorgane", Bd. III/i, S. 551
Springer-Verlag Berlin 1953.

(10) S.J.GRAY, A.J.BENSON, W.R.REIFENSTEIN, H.M.SPIRO:
"Chronic stress and peptic ulcer."
J.A.M.A. 147, 1529 (1951).

(12) F.HAUSCHILD: "Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie."
2. Aufl., VEB G. Thieme, Leipzig.

(13) L.HEILMEYER: "Rezepttaschenbuch."
II. Aufl., G. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1960.

(14) Th.F. HILBISH, R.L.BLACK:
"X-ray manifestations of peptic ulceration during corticosteroid therapy of rheumatoid arthritis."
Arch. Int. Med. 101, 932 - 942 (1958).

(15) F.KLINGELHÖFFER: "Ein Beitrag zur Cortisonwirkung auf den Magen-Darm-Kanal."
Chirurg 28, 518 (1957).

(16) KÜMMERLE, SENN, RENTSCHNICK, GOOSENS:
"Klinik und Therapie der Nebenwirkungen."
G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1.Aufl. 1960.

(17) K.KOWALEWSKI: "Effect of certain androgenic steroids and cortisone on gastric ulcerogenesis in fasting rats."
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 101, 147 - 150 (1959).

(18) A. KRAUTWALD: "Gefahren der Therapie mit Nebennierenrindenhormonen."
Münch. Med. Wschr. 102, 2310 - 2315 (1960).

(19) H. LAITINEN, K. MEURMAN, M. VIRKUNEN:
"Roentgenolocical appearance of corticosteroid-produced peptic ulcers."
Acta Rheum. Scand. 4, 205 - 217 (1958).

(20) H. G. MOGENA, F. ARRIETA:
"L'intérêt conceptual des ulcères gastriques et duodénaux par corticostéroides."
Acta gastro-ent. belg. 21, 742 - 747 (1958).

(21) K. O. MOELLER: "Pharmakologie"
4. Aufl. 1961, B. Schwabe Verl. Basel.

(22) M. OI, K. OSHIDA, S. SUGIMURA:
"The location of gastric ulcer."
Gastroenterology 36, 45 - 56 (1959).

(23) W. L. PALMER: "Causality in peptic ulcer."
Arch. Intern. Med. 106, 786 - 796 (1960).

(24) J. P. RABAZA: "La glándula suprarenal en il ulcus gastro-duodenal test de Thorn. Concepción patogénica."
Med. esp. 42, 13 - 24 (1959).

(25) P. ROTHACKER: :Ein Beitrag zur Cortisonwirkung auf den Magen-Darm-Kanal."
Med. Welt 3, 153 (1962).

(26) W. K. A. SCHAPER: "Zur Frage des Steroidulcus und der Steroid-hyperacidität."
Med. Welt 34, 1746 (1962).

(27) F. SCHEIFFARTH, L. ZICHA:
"Klinische Erfahrungen mit Dexamethason und anderen neueren Kortikoidderivaten."
Med. Welt 38, 1737 (1959).

(28) SCHINZ, BAENSCH, FRIEDL, UEHLINGER:
"Lehrbuch der Röntgendiagnostik."
5. Aufl., Bd. IV, 1952, G. Thieme Verlag, Stuttgart.

(29) H.L.SEGAL: "Ulcerogenic drugs and technics. Experimental and clinical (Symposium)."
Amer. J. Med. 29, 780 - 792 (1960).

(30) Ch.H.SLOCUMB, F.POLLY, L.WARD, EMMERSON:
Proc. Staff. Meet, Mayo Clin. 32 (1957).
zit. bei Stötter (32).

(31) H.M.SPIRO, S.S.MILLES:
"Clinical and physiologic implications of the steroid induced peptic ulcer."
New Engl. J. Med. 263, 286 - 294 (1960).

(32) G.STÖTTER: "Die Stellung der Kortikosteroidhormonbehandlung im Rahmen der allgemeinen Therapie."
Med. Klin. 34, (1962), S. 1429 - 1436.

(33) E.E.WOLDMAN, D.FISHMAN, A.J.SEGAL:
"The dual role of the adrenal glands in the pathogenesis of peptic ulcer."
Amer. J. Gastroent. 34, 390 - 396 (1960).

V. TYPISCHE RÖNTGENBILDER

Bild 1 : Fall 2), Anton B., 55 J.

Pflaumengroßes Ulcus jej.pept. (Anastomosenulcus)

1a) Übersichtsaufnahme

1b) Ausschnitt aus der Übersichtsaufnahme 1a
(Ulc.jej.pept. mit zwei Pfeilen markiert)

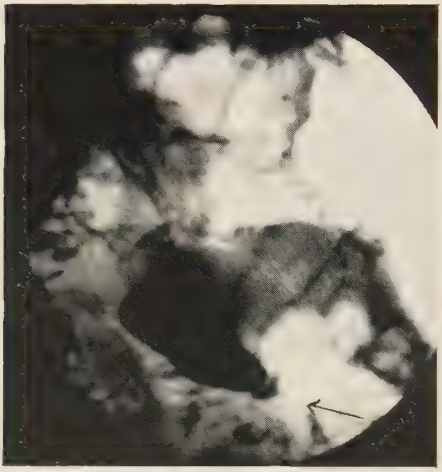


Bild 2 : Fall 5), Xaver S., 59 J.

An der kleinen Curvatur des Antrums daumennagelgroßes präpylorisch gelegenes Ulcus ventrikuli.
(Markierung durch Pfeil)

Bild 9 : Fall 3), Anton S., 51 J.

Ein mit Schrumpfung verbundenes Ulcus an der Hinterwand des Antrums, nahe der großen Curvatur.

Bild 4 : Fall 7), Centa N., 49 J.

Präpylorisch gelegenes fingernagelgroßes Ulcus ventrikuli an der großen Curvatur.

4a) Übersichtsaufnahme (seitenverkehrt)

4b) Ausschnitte aus der Übersichtsaufnahme 4a.

(Ulc.ventr. an der großen Curvatur)

Bild 5 : Fall 18), Walter K., 43 J.

Doppelulcus: an der kleinen Curvatur im Angulusbereich erbsgroße Nische und etwas distal davon zweite flache Nische.

Bild 6 : Fall 21), Agnes A., 70 J.

Erbsgroßes Ulcus duodeni im distalen Bulbusanteil.

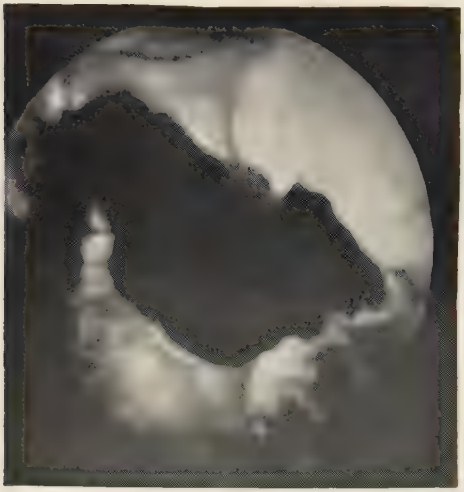


Bild 7 : Fall 25), Karl F., 33 J.

Großes Ulcus duodeni.

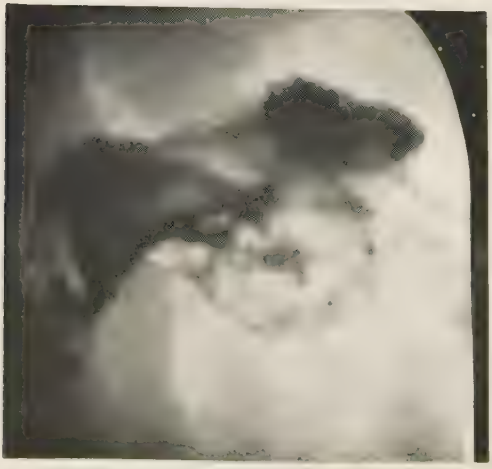
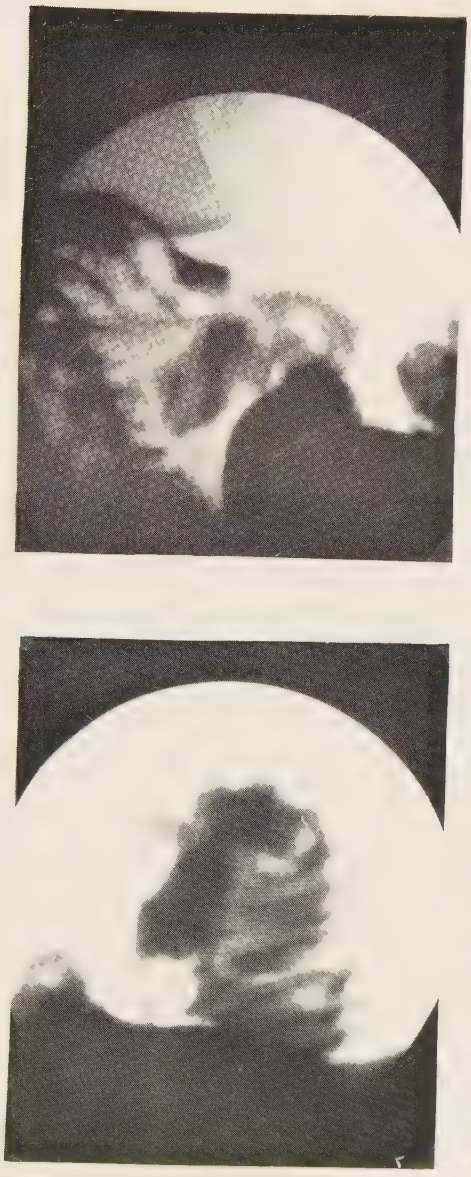


Bild 8 : Fall 23), Otto Z., 51 J.

Doppelulcus an der Vorderwand
des Bulbus duodeni.



LEBENSLAUF

Als Tochter des Studienrats Dr. phil. Erwin Schneider und seiner Ehefrau Dr. phil. Elfride, geb. Hashagen, wurde ich am 23. Juni 1939 in Langenau b. Ulm geboren. 1943 fiel mein Vater in Rußland.

Im Herbst 1945 trat ich in die Volksschule in Langenau ein, 1949 in das dortige Progymnasium. Vom September 1951 ab besuchte ich das Mädchengymnasium in Ulm, dieselbe Schule, an der meine Mutter in den Nachkriegsjahren wieder zu unterrichten begonnen hatte. 1956 siedelten wir ganz nach Ulm über.

Im Frühjahr 1958 bestand ich die Reifeprüfung am Mädchengymnasium in Ulm. Ich hatte mich schon länger für das Medizinstudium entschieden, war aber vor Beginn meines Studiums noch ein halbes Jahr in der Krankenpflege tätig. Im Herbst 1958 begann ich mit dem Medizinstudium in Freiburg, wo ich im Frühjahr 1961 das Physikum bestand. Inzwischen war ich nach vier Probesemestern endgültig in die Studienstiftung des Deutschen Volkes aufgenommen worden. Meine ersten beiden klinischen Semester verbrachte ich in Tübingen. Im Sommersemester 1962 studierte ich in Wien. Nach diesem einen Auslandssemester kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich im Sommer 1964 das medizinische Staatsexamen bestand.